



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

4 MARS 2020

sévéramer (carbonate)

REVELA 2,4g, poudre pour suspension buvable en sachets

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement uniquement en 2^{ème} intention dans le contrôle de l'hyperphosphorémie chez la population pédiatrique (de plus de 6 ans et dont la surface corporelle est supérieure à 0,75 m²) atteints d'insuffisance rénale chronique. RENVELA doit être utilisé dans le cadre d'une approche thérapeutique multiple, pouvant inclure un supplément calcique, de la vitamine 1,25-dihydroxy D3 ou un analogue, pour prévenir le développement d'une ostéodystrophie rénale.

► Quel progrès ?

Pas de progrès son indication.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Le traitement de l'hyperphosphatémie au cours de la maladie rénale chronique (MRC) implique une association de plusieurs mesures : un contrôle diététique de l'apport en phosphore, la dialyse et le plus souvent un traitement par chélateur de phosphore. Dans la pratique, un sel de calcium est généralement prescrit en 1^{ère} intention (hors AMM) comme chez l'adulte et utilisé dans le cadre de préparations magistrales.

Place du médicament

RENVELA (carbonate de sévélamer) est un chélateur de phosphore de 2ème intention à utiliser préférentiellement en cas d'effet indésirable de type hypercalcémie suite à l'utilisation d'un chélateur à base de calcium en 1ère intention.

► Recommandations particulières

Le conditionnement sous forme de sachet à 2,4 g n'est pas adapté aux conditions de prescription dans cette indication et selon la posologie et la durée de traitement. En effet, le RCP précise que « si une dose de 0,4 g est à administrer, utiliser la présentation dédiée de 0,8 g poudre avec cuillère doseuse ». Cependant, sachant que le contenu du sachet, une fois dilué, doit être utilisé dans les 30 minutes et ne peut être conservé, cela aboutit à une perte considérable de produit.

Dans la pratique, chez l'enfant, le sévélamer est habituellement débuté à la dose de 800 mg deux à trois fois par jour, dose qui peut être augmentée jusqu'à 1 600 mg fois par jour. Cette présentation n'est donc pas adaptée pour le jeune enfant. Chez le jeune enfant, la présentation de RENVELA en sachet à 0,8 g, également disponible, est mieux adaptée.

Motif de l'examen	Extension d'indication chez l'enfant.
Indication concernée	« Contrôle de l'hyperphosphorémie chez la population pédiatrique (de plus de 6 ans et dont la surface corporelle (SC) est supérieure à 0,75 m2) atteinte d'insuffisance rénale chronique. RENVELA doit être utilisé dans le cadre d'une approche thérapeutique multiple, pouvant inclure un supplément calcique, de la vitamine 1,25-dihydroxy D3 ou un analogue, pour prévenir le développement d'une ostéodystrophie rénale. »
SMR	Important uniquement en 2ème intention dans l'indication du contrôle de l'hyperphosphorémie chez la population pédiatrique (enfants de plus de 6 ans dont la surface corporelle est supérieure à 0,75 m2) atteinte d'insuffisance rénale chronique.
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la supériorité du carbonate de sevelamer (REVELA) démontrée sur la réduction de la phosphorémie à 2 semaines par rapport au placebo dans une étude randomisée en double aveugle chez des enfants, principalement adolescents, ayant une hyperphosphorémie liée à une insuffisance rénale chronique, - de la pertinence clinique limitée du résultat sur ce critère de jugement principal, évalué à très court terme (2 semaines) dans cette maladie chronique, - de l'intérêt limité des résultats exploratoires de la phase de suivi supplémentaire non comparative avec seulement 27% des enfants ayant une normalisation de la phosphorémie à 6 mois, - de l'absence de démonstration d'un impact sur la qualité de vie des enfants, - de l'absence de démonstration d'un impact sur la morbi-mortalité, la durée de l'étude ne permettant pas de l'évaluer, - et de l'absence de donnée comparative versus un autre chélateur du phosphore notamment à base d'un sel de calcium (carbonate, acétate), <p>la commission de la Transparence considère que RENVELA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) en 2ème intention dans le contrôle de l'hyperphosphorémie chez la population pédiatrique (enfants de plus de 6 ans dont la surface corporelle est supérieure à 0,75 m2) atteinte d'insuffisance rénale chronique.</p>
ISP	REVELA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la place actuelle des sels de calcium comme traitement chélateur de phosphore de 1ère intention, - de l'absence de données comparatives de RENVELA (carbonate de sévéamer) par rapport à ces sels de calcium dont l'efficacité et la tolérance sont bien connues au regard du recul d'utilisation, <p>la Commission estime que RENVELA (carbonate de sévéamer) est un chélateur de phosphore de 2ème intention à utiliser préférentiellement en cas d'effet indésirable de type hypercalcémie suite à l'utilisation d'un chélateur à base de calcium en 1ère intention.</p>
Population cible	La population cible de RENVELA serait de l'ordre de 120 enfants âgés entre 6 et 18 ans en France.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de RENVELA 2,4 g, poudre pour suspension buvable en sachets (carbonate de sévélamer) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication du « contrôle de l'hyperphosphorémie chez la population pédiatrique (enfants > à 6 ans dont la surface corporelle (SC) est > à 0,75 m²) atteinte d'insuffisance rénale chronique. Cette spécialité doit être utilisée dans le cadre d'une approche thérapeutique multiple, pouvant inclure un supplément calcique, de la vitamine 1,25-dihydroxy D3 ou un analogue, pour prévenir le développement d'une ostéodystrophie rénale. RENVELA (carbonate de sévélamer) a obtenu l'AMM dans cette extension d'indication le 26/06/2017.

Le carbonate de sévélamer est un polymère (non absorbé) chélateur de phosphates, dépourvu de métal et de calcium. En chélatant les phosphates dans le tractus gastro-intestinal et en réduisant leur absorption, il réduit la concentration sérique des phosphates.

REVELA est déjà disponible en comprimés pelliculés à 800 mg et en poudre pour suspension buvable à 2,4 g chez l'adulte. Pour rappel, cette spécialité est aussi indiquée dans le « contrôle de l'hyperphosphorémie chez l'adulte hémodialysé ou en dialyse péritonéale » ainsi que dans le « contrôle de l'hyperphosphorémie atteint d'insuffisance rénale chronique non dialysé, dont le taux de phosphates sériques est supérieur ou égal à 1,78 mmol/l. » La Commission a considéré que le service médical rendu (SMR), chez l'adulte, était important dans ces indications et que RENVELA n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de ces patients.¹

02 INDICATION THERAPEUTIQUE

« RENVELA est indiqué dans le contrôle de l'hyperphosphorémie chez l'adulte hémodialysé ou en dialyse péritonéale.

REVELA est également indiqué dans le contrôle de l'hyperphosphorémie chez l'adulte atteint d'insuffisance rénale chronique non dialysé, dont le taux de phosphates sériques est supérieur ou égal à 1,78 mmol/l.

REVELA est indiqué dans le contrôle de l'hyperphosphorémie chez la population pédiatrique (> à 6 ans et dont la surface corporelle est > à 0,75 m²) atteints d'insuffisance rénale chronique.

REVELA doit être utilisé dans le cadre d'une approche thérapeutique multiple, pouvant inclure un supplément calcique, de la vitamine 1,25-dihydroxy D3 ou un analogue, pour prévenir le développement d'une ostéodystrophie rénale. »

03 POSOLOGIE

Enfants/adolescents (> à 6 ans et dont la surface corporelle est > à 0,75 m²) : la dose initiale recommandée de carbonate de sevelamer pour les enfants se situe entre 2,4 g et 4,8 g par jour sur la base de leur surface corporelle. RENVELA doit être pris trois fois par jour au cours des repas ou avec une collation.

¹ Selon l'avis d'inscription rendu pour RENVELA chez l'adulte par la Commission le 21/10/2009 et l'avis de réinscription du 20/07/2016.

...

Augmentation des doses et posologie d'entretien

** Enfants et adolescents (> à 6 ans et dont la surface corporelle est > à 0,75 m²)

Pour la population pédiatrique, le taux de phosphates sériques doit être surveillé et la dose de carbonate de sevelamer augmentée par paliers en fonction de la surface corporelle du patient, trois fois par jour toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à obtention d'un taux de phosphates sériques acceptable, qui devra être surveillé régulièrement par la suite. Cf. RCP. »

04 BESOIN MEDICAL

L'insuffisance rénale correspond à l'altération du fonctionnement des deux reins qui perdent leur capacité à filtrer correctement le sang. La maladie est dite chronique si la destruction est irréversible, sans possibilité de guérison. La maladie rénale chronique (MRC) est définie par la présence, pendant plus de 3 mois, de marqueurs d'atteinte rénale ou d'une baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG) en dessous de 60 mL/min/1,73 m². Elle est classée en stades de sévérité croissante selon le niveau du DFG. Les anomalies congénitales du rein et des voies urinaires (correspondant à des hypodysplasies rénales et uropathies) représentent 50 à 60% des causes de MRC chez l'enfant. Les autres grandes causes sont les néphropathies glomérulaires (5 à 15%) et les néphropathies héréditaires (10 à 20%)².

La MRC est responsable d'une diminution de l'élimination rénale de phosphore. Si à un stade précoce, la phosphorémie est proche des valeurs usuelles (régulation par le fibroblast growth factor-23 ou FGF-23 produite par les ostéocytes), à un stade plus avancé, la phosphorémie augmente (résistance à la FGF-23). L'augmentation de la phosphorémie entraîne une baisse de la calcémie et une augmentation de la parathormone (PTH), hormone produite par les glandes parathyroïdes. La baisse de la calcémie est également en rapport avec une diminution de taux de Vitamine D active (diminution de l'activité de la 1-alpha hydroxylase synthétisée par le rein). Il en résulte une hyperparathyroïdie secondaire. De plus, au stade d'insuffisance rénale terminale, la dialyse ne permet pas le plus souvent de maintenir la phosphorémie dans les valeurs usuelles, notamment chez l'enfant³.

La gravité de l'hyperphosphorémie est liée surtout à ses complications osseuses et cardiovasculaires (calcifications des parois vasculaires et des valves cardiaques). L'incapacité à contrôler l'hyperphosphorémie peut être associée à des séquelles invalidantes, à une augmentation de la mortalité⁴⁵.

Il est donc utile de maintenir la phosphorémie dans les valeurs usuelles chez les enfants atteints d'IRC. Plusieurs mesures le permettent.

Réduire les apports alimentaires de phosphore par un régime diététique qui limite les apports protéiques est la première ligne de traitement. Cependant, chez l'enfant, ce régime ne doit pas altérer la croissance du squelette. Les enfants atteints de MRC ont souvent un retard de croissance. L'observance chez l'enfant est aussi parfois difficile. Aussi, malgré la mise en place du régime diététique et la dialyse, les patients nécessitent le plus souvent le recours à un chélateur du phosphore, qui en complexant le phosphore alimentaire dans la lumière intestinale, contribue à réduire la phosphorémie.

² Pietrement C et al. Groupe maladie rénale chronique de la Société de néphrologie pédiatrique, membre de la filière de santé ORKID. Diagnostic et prise en charge de la maladie rénale chronique de l'enfant : recommandations de la Société de néphrologie pédiatrique (SNP). Arch Pediatr. 2016;23:1191-1200.

³ Klaus G. et al. Prevention and treatment of renal osteodystrophy in children on chronic renal failure: European guidelines. Pediatr Nephrol 2006;21:151-159.

⁴ Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. Am J Kidney Dis 1998; 31:607-617.

⁵ Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. J Am Soc Nephrol 2004; 15:2208-2218.

Chez l'adulte, un sel de calcium (carbonate de calcium) a l'AMM et est généralement utilisé en 1^{ère} intention. Chez l'enfant, aucun chélateur n'a l'AMM. Leur utilisation fait malgré tout l'objet de recommandations professionnelles⁶. Selon par exemple, les recommandations de la société française de néphrologie pédiatrique (SNP) de 2016⁷, « le traitement de l'hyperphosphatémie doit permettre de maintenir la phosphatémie dans les normes physiologiques correspondant à l'âge de l'enfant (plus élevé chez les nourrissons). Ce traitement associe une restriction des apports en phosphore adaptée à l'âge et à la fonction rénale, des chélateurs à base de calcium à prendre pendant les repas et secondairement des chélateurs non calciques (et sans aluminium). »

A noter que les chélateurs calciques peuvent être eux-mêmes à l'origine d'hypercalcémie pouvant se compliquer de calcifications vasculaires et d'anomalies osseuses (ostéopathie adynamique).

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert, tout particulièrement en cas d'hypercalcémie. De plus, chez l'enfant, les chélateurs de phosphore disponibles en France ne sont pas adaptés à l'usage pédiatrique, n'ont pas de posologie AMM et sont utilisés hors AMM. Au total, il existe donc un besoin médical à disposer de médicaments indiqués chez les enfants atteints de MRC pour le contrôle de l'hyperphosphorémie bien tolérés et présentés sous une forme adaptée à l'usage pédiatrique.

⁶ KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International Supplements* 2017;7:1-59

⁷ Pietrement C. et al. de Diagnostic et prise en charge de la maladie rénale chronique de l'enfant : recommandations de la société française de néphrologie pédiatrique (SNP), groupe maladie rénale chronique. *Archives de Pédiatrie* 2016;ARCPED-43081-10.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de RENVELA 2,4g, poudre pour suspension buvable en sachets sont les thérapeutiques utilisées pour le contrôle de l'hyperphosphorémie chez l'enfant atteints d'insuffisance rénale chronique.

05.1 Médicaments

Les spécialités suivantes n'ont pas l'AMM chez l'enfant ; elles sont généralement disponibles en présentations inadaptées à un usage pédiatrique :

- CALCIDIA 1,54 g granulé pour suspension buvable en sachet-dose (carbonate de calcium) a pour indication « Hyperphosphorémie et hypocalcémie de l'insuffisance rénale chronique : l'administration orale de sels alcalins de calcium, comme le carbonate de calcium, est la règle chez tous les dialysés et les insuffisants rénaux dont la filtration glomérulaire s'abaisse au-dessous de 30 ml/min, afin de lutter contre l'hyperparathyroïdie secondaire et les lésions ostéodystrophiques qui en résultent. » Le RCP n'indique pas de posologie chez l'enfant.
- FOSRENOL 750 mg et 1 000mg, poudre orale en sachet (carbonate de lanthane) est indiqué comme « chélateur du phosphate indiqué dans le contrôle de l'hyperphosphorémie chez les patients adultes souffrant d'insuffisance rénale chronique sous hémodialyse ou sous dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA). La sécurité et l'efficacité de FOSRENOL chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. »
- RENAGEL (chlorhydrate de sévélamer), comprimé à 800 mg en flacon muni d'un bouchon de sécurité enfant.
- PHOSPHOSORB, comprimé pelliculé à 660 mg (acétate de calcium) est indiqué chez les adultes en cas « d'hyperphosphatémie chez des patients insuffisants rénaux chroniques dialysés. »
- VELPHORO 500 mg cp à croquer (oxyhydroxyde sucro-ferrique) est indiqué « pour le contrôle du taux de phosphate sérique chez les patients adultes atteints de néphropathie chronique (NPC) sous hémodialyse (HD) ou sous dialyse péritonéale (DP). La sécurité et l'efficacité de VELPHORO chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. »

Les sels de magnésium et d'aluminium ne doivent plus être utilisés car ils exposent à des effets indésirables graves en administration prolongée chez l'adulte comme chez l'enfant.

En revanche, des chélateurs de phosphore, notamment les sels de calcium, sont actuellement recommandés et utilisés chez le nourrisson et l'enfant^{8,9,10} dans cette indication ; en France le recours à des préparations magistrales est nécessaire notamment chez le jeune enfant, ces préparations sont des comparateurs cliniquement pertinents.

⁸ Klaus G, Watson A, Edefonti A, Fischbach M, Ronnholm K, Schaefer F, et al. Prevention and treatment of renal osteodystrophy in children on chronic renal failure: European guidelines. *Pediatr Nephrol* 2006;21:151-159.

⁹ KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International Supplements* 2017;7:1-59

¹⁰ Pietremont C et al. Groupe maladie rénale chronique de la Société de néphrologie pédiatrique, membre de la filière de santé ORKID. Diagnostic et prise en charge de la maladie rénale chronique de l'enfant : recommandations de la Société de néphrologie pédiatrique (SNP). *Arch Pediatr* 2016;23:1191-1200.

05.3 Comparateurs non médicamenteux

Néant.

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent ayant l'AMM. En effet, les spécialités disponibles en France chez l'adulte n'ont pas l'AMM chez l'enfant et sont généralement disponibles en présentations inadaptées à un usage pédiatrique (jeune enfant notamment).

Néanmoins, des chélateurs de phosphore dont des sels de calcium (à base de carbonate de calcium notamment) sont recommandés et utilisés dans la prise en charge des enfants atteints d'insuffisance rénale chronique pour le contrôle de l'hyperphosphorémie.

Les spécialités citées précédemment peuvent être utilisées pour réaliser des préparations (magistrales) adaptées à l'usage pédiatrique. Ces préparations constituent des comparateurs cliniquement pertinents.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Le laboratoire indique que des demandes de prise en charge dans plusieurs pays européens sont en cours d'instruction.

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Rappel des conclusions de la Commission de transparence concernant les indications chez l'adulte rendu pour RENVELA 800 mg, comprimé pelliculé et RENVENLA 2,4 g, poudre pour suspension buvable (B/90) :

Date de l'avis (motif de la demande)	Avis du 21 octobre 2009 (demande d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics)
Indication	<ul style="list-style-type: none">- Contrôle de l'hyperphosphorémie chez l'adulte hémodialysé ou en dialyse péritonéale.- Contrôle de l'hyperphosphorémie chez l'adulte atteint d'insuffisance rénale chronique non dialysé, dont le taux de phosphates sériques est supérieur ou égal à 1,78 mmol/l. <p>RENVELA doit être utilisé dans le cadre d'une approche thérapeutique multiple, pouvant inclure un supplément calcique, de la vitamine 1,25-dihydroxy D3 ou un analogue, pour prévenir le développement d'une ostéodystrophie rénale.</p>
SMR (libellé)	SMR important : <ul style="list-style-type: none">- L'hyperphosphorémie, surtout par ses complications osseuses et cardiovasculaires, peut être une situation grave chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique.- Les spécialités RENVELA entrent dans le cadre d'un traitement préventif.- Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans cette indication est important.- Ces spécialités sont des traitements de 1^{ère} intention.- Il existe des alternatives thérapeutiques, constituées principalement par le chlorhydrate de sevelamer, les chélateurs calciques et le carbonate de lanthane.

Place dans la stratégie thérapeutique	Malgré la mise en place de mesures de contrôle du taux de phosphate sérique par le régime alimentaire et la dialyse, ces patients nécessitent le plus souvent le recours à des médicaments capteurs de phosphate. Dans cette situation, les patients peuvent bénéficier de traitements comme les sels de calcium, le sevelamer, ou le carbonate de lanthane.
ASMR (libellé)	REVELA (carbonate de sevelamer) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients insuffisants rénaux chroniques : - hémodialysés ou en dialyse péritonéale avec hyperphosphorémie, - non dialysés avec une hyperphosphorémie $\geq 1,78$ mmol/l (55 mg/l).

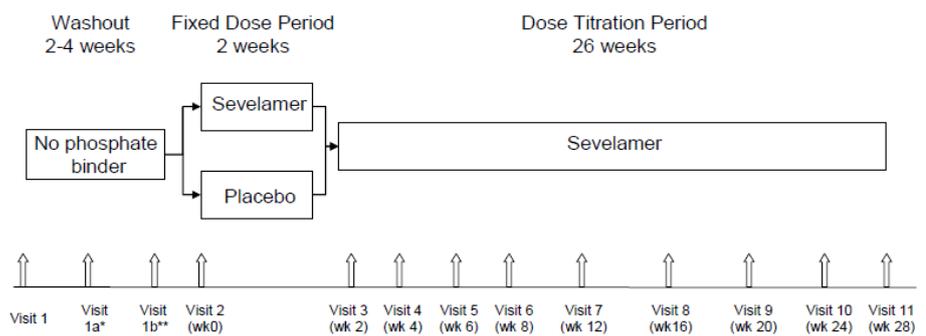
Depuis la dernière évaluation par la Commission du 21 octobre 2009, la place de REVELA dans la stratégie thérapeutique n'ayant pas été modifiée, la Commission a confirmé le SMR important de REVELA chez l'adulte dans les indications de l'AMM dans l'avis de réinscription du 20/07/2016.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de REVELA 2,4 g, poudre pour suspension buvable en sachets repose sur une étude de phase II, randomisée versus placebo, multicentrique réalisée chez 101 patients de moins de 19 ans dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité sur le contrôle de la phosphorémie après 2 semaines de traitement et la tolérance du carbonate de sevelamer chez des patients pédiatriques atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC), dialysés ou non, et ayant une hyperphosphorémie. Aucune étude n'ayant comparé le carbonate de sévelamer à un autre chélateur de phosphore n'est présentée.

08.1 Efficacité

Référence	Fathallah-Shaykh S et al. Efficacy and safety of sevelamer carbonate in hyperphosphatemic pediatric patients with chronic kidney disease. <i>Pediatr Nephrol</i> 2018;33 :325-333. (doi: 10.1007/s00467-017-3787-0.)												
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01574326 .												
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du carbonate de sevelamer sur le placebo pour réduire l'hyperphosphorémie chez des enfants atteints d'IRC.												
Type de l'étude	Étude de phase II , de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée versus placebo, double-aveugle, en groupe parallèles, stratifiée sur la surface corporelle ($\geq 1,2$ versus $< 1,2$ m ²) et la concentration sérique de phosphore ($\geq 7,0$ versus $< 7,0$ mg/dL ou $\geq 2,26$ versus $< 2,26$ mmol/L) .												
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : 11/05/2012. Fin du recrutement (dernier patient inclus) : 16/06/2015 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : non précisée. Etude conduite dans 29 centres dans 7 pays (dont 23 centres aux USA et 6 centres en Europe (nombre de patients inclus en France non communiqués).												
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Age : 0 à <19 ans ; - IRC nécessitant une dialyse ou IRC non dialysée avec un DFG < 60 mL/min/1,73 m² ; - concentration sérique en phosphore supérieure à la limite supérieure de la normale (LSN) selon l'âge, définie comme suit : <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>Age</th> <th>Normal Range</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0 to <6 months</td> <td>5.2 to 8.4 mg/dL (1.68 to 2.71 mmol/L)</td> </tr> <tr> <td>≥ 6 to <12 months</td> <td>5.0 to 7.8 mg/dL (1.61 to 2.52 mmol/L)</td> </tr> <tr> <td>≥ 1 to <6 years</td> <td>4.5 to 6.5 mg/dL (1.45 to 2.10 mmol/L)</td> </tr> <tr> <td>≥ 6 to <13 years</td> <td>3.6 to 5.8 mg/dL (1.16 to 1.87 mmol/L)</td> </tr> <tr> <td>≥ 13 to <20 years</td> <td>2.3 to 4.5 mg/dL (0.74 to 1.45 mmol/L)</td> </tr> </tbody> </table>	Age	Normal Range	0 to <6 months	5.2 to 8.4 mg/dL (1.68 to 2.71 mmol/L)	≥ 6 to <12 months	5.0 to 7.8 mg/dL (1.61 to 2.52 mmol/L)	≥ 1 to <6 years	4.5 to 6.5 mg/dL (1.45 to 2.10 mmol/L)	≥ 6 to <13 years	3.6 to 5.8 mg/dL (1.16 to 1.87 mmol/L)	≥ 13 to <20 years	2.3 to 4.5 mg/dL (0.74 to 1.45 mmol/L)
Age	Normal Range												
0 to <6 months	5.2 to 8.4 mg/dL (1.68 to 2.71 mmol/L)												
≥ 6 to <12 months	5.0 to 7.8 mg/dL (1.61 to 2.52 mmol/L)												
≥ 1 to <6 years	4.5 to 6.5 mg/dL (1.45 to 2.10 mmol/L)												
≥ 6 to <13 years	3.6 to 5.8 mg/dL (1.16 to 1.87 mmol/L)												
≥ 13 to <20 years	2.3 to 4.5 mg/dL (0.74 to 1.45 mmol/L)												

Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patient avec dysphagie active, troubles de la déglutition, obstruction intestinale, iléus ou trouble grave de la motilité gastro-intestinale, y compris une constipation grave ou une chirurgie majeure du tractus gastro-intestinal. - Cause non rénale d'hyperphosphatémie. 																								
Schéma de l'étude	 <p>Avant d'être inclus, les patients recevant un chélateur de phosphate devaient l'interrompre durant une période variant de 2 à 4 semaines selon la phosphorémie. Lorsque la phosphorémie devenait supérieure à la valeur usuelle (LSN variant selon l'âge), les patients qui répondaient aux critères d'inclusion sont entrés dans la phase comparative de l'étude, recevant une dose fixe en chélateur (ou un placebo), pendant 2 semaines (phase FDP à dose fixe). Les patients, ne recevant pas de chélateur de phosphate au moment du screening remplissant les critères d'inclusion entraient directement dans la période FDP de 2 semaines.</p> <p>Après cette phase, les patients entraient dans la phase de suivi (DTP) au cours de laquelle tous les patients recevaient le chélateur à l'étude (carbonate de sévelamer) pendant 26 semaines supplémentaires. La posologie initiale était celle prescrite au cours de la phase comparative. Puis, si la phosphorémie du patient lors de la visite 3/semaine 2 était inférieure à la LSN selon l'âge, la posologie de carbonate de sévelamer devait être diminuée ou temporairement interrompue.</p> <p>La randomisation a été stratifiée sur la surface corporelle ($\geq 1,2$ versus $< 1,2$ m²) et la concentration sérique de phosphore ($\geq 7,0$ versus $< 7,0$ mg/dL ou $\geq 2,26$ versus $< 2,26$ mmol/LJ) .</p>																								
Traitements étudiés	<p>Période comparative de l'étude (dénommée FDP) Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe CS (carbonate de sevelamer) : <table border="1" data-bbox="454 1344 1444 1467"> <thead> <tr> <th>Surface corporelle (m²)</th> <th>Dose</th> <th>sachets comprimés (hors AMM)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>< 0,75</td> <td>0,4 g trois fois par jour *</td> <td>1/2 sachet x3/jour</td> </tr> <tr> <td>$\geq 0,75$ à < 1,2</td> <td>0,8 g trois fois par jour *</td> <td>1 sachet x 3/jour</td> </tr> <tr> <td>$\geq 1,2$</td> <td>1,6 g trois fois par jour *</td> <td>2 comprimés ou 2 sachets x3/jour</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Le CS ou le placebo doivent être administrés avec un repas/une collation et non à jeun. Par exemple, si le patient a une surface corporelle $\geq 0,75$ à < 1,2 m² et prend 2 repas/collations par jour, il recevra 0,8 g deux fois par jour pendant les repas.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe placebo : même schéma de prise. <p><u>Période de suivi, non comparative (dénommée phase DTP) :</u> La dose de carbonate de sevelamer pouvait être augmentée ou diminuée par palier toutes les 2 semaines pendant les 6 premières semaines puis toutes les 4 semaines par la suite, si nécessaire, pour atteindre un taux de phosphore sérique dans les valeurs normales appropriées à l'âge ou jusqu'à ce que, de l'avis de l'investigateur, la dose administrée soit le maximum que le patient pouvait prendre ou tolérer avec les repas.</p> <table border="1" data-bbox="470 1836 1444 1982"> <thead> <tr> <th>Surface corporelle (m²)</th> <th>Dose initiale</th> <th>Augmentation/diminution des doses</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><0,75</td> <td>0,4 g trois fois par jour</td> <td>Augmenter/diminuer la dose de 0,2 g x3/jour</td> </tr> <tr> <td>>0,75 à <1,2</td> <td>0,8 g trois fois par jour</td> <td>Augmenter/diminuer la dose de 0,4 g x3/jour</td> </tr> <tr> <td>$\geq 1,2$</td> <td>1,6 g trois fois par jour</td> <td>Augmenter/diminuer la dose de 0,8 g x3/jour</td> </tr> </tbody> </table>	Surface corporelle (m ²)	Dose	sachets comprimés (hors AMM)	< 0,75	0,4 g trois fois par jour *	1/2 sachet x3/jour	$\geq 0,75$ à < 1,2	0,8 g trois fois par jour *	1 sachet x 3/jour	$\geq 1,2$	1,6 g trois fois par jour *	2 comprimés ou 2 sachets x3/jour	Surface corporelle (m ²)	Dose initiale	Augmentation/diminution des doses	<0,75	0,4 g trois fois par jour	Augmenter/diminuer la dose de 0,2 g x3/jour	>0,75 à <1,2	0,8 g trois fois par jour	Augmenter/diminuer la dose de 0,4 g x3/jour	$\geq 1,2$	1,6 g trois fois par jour	Augmenter/diminuer la dose de 0,8 g x3/jour
Surface corporelle (m ²)	Dose	sachets comprimés (hors AMM)																							
< 0,75	0,4 g trois fois par jour *	1/2 sachet x3/jour																							
$\geq 0,75$ à < 1,2	0,8 g trois fois par jour *	1 sachet x 3/jour																							
$\geq 1,2$	1,6 g trois fois par jour *	2 comprimés ou 2 sachets x3/jour																							
Surface corporelle (m ²)	Dose initiale	Augmentation/diminution des doses																							
<0,75	0,4 g trois fois par jour	Augmenter/diminuer la dose de 0,2 g x3/jour																							
>0,75 à <1,2	0,8 g trois fois par jour	Augmenter/diminuer la dose de 0,4 g x3/jour																							
$\geq 1,2$	1,6 g trois fois par jour	Augmenter/diminuer la dose de 0,8 g x3/jour																							
Critère de jugement principal	Variation de la phosphorémie (mg/dL) entre la valeur initiale et la visite 3 (fin de la 2 ^{ème} semaine de traitement).																								

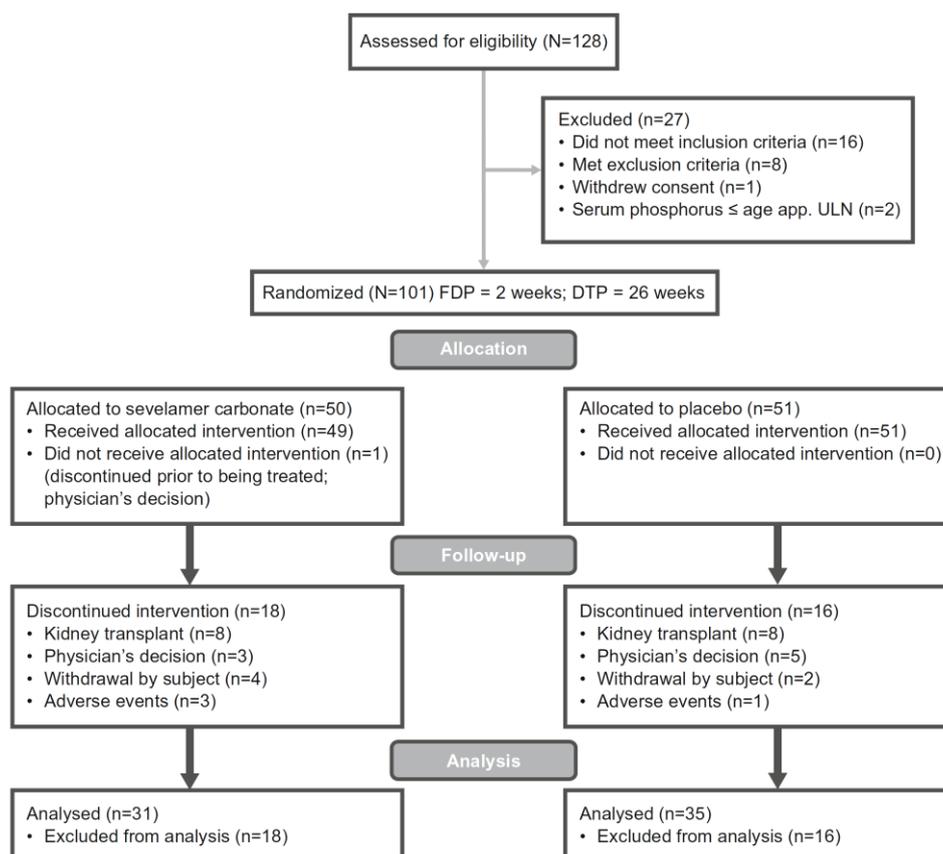
Critère secondaire d'efficacité	Evaluation à caractère exploratoire en l'absence de gestion du risque alpha et de bras contrôle : variation de la phosphorémie (mg/dL) entre la valeur initiale et la fin de l'étude.
Taille de l'échantillon	Avec l'hypothèse d'un écart-type pour la variation par rapport à la valeur initiale de 1,32 mg/dL (0,43 mmol/L), en utilisant une analyse de covariance (ANCOVA) basée sur les données de l'étude GD3-199-301 (évaluée lors de l'autorisation initiale de RENVELA), et afin de mettre en évidence une différence d'au moins 0,75 mg/dL (0,24 mmol/L) de la phosphorémie en moyenne entre les deux groupes de traitement après 2 semaines, avec une puissance de 80% et un risque alpha de 5% (test bilatéral), le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 100 patients (50 par groupe). Au moins 20% des patients devaient avoir moins de 13 ans et au moins 70% devaient être dialysés.
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Définition des populations d'analyse :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - population de tolérance (« Safety Set ») : tous les patients ayant pris au moins une dose du traitement à l'étude. - population Full Analysis Set (FAS)-FDP : tous les patients traités ayant une valeur à l'inclusion de la phosphorémie et au moins une mesure après la première dose du traitement à l'étude ou au plus tard à la visite 3/semaine 2. - population Full Analysis Set (FAS)-DTP : tous les patients traités ayant une valeur à l'inclusion de la phosphorémie et au moins une mesure de la phosphorémie prise après la visite 3/semaine 2. - population Per Protocol Set (PPS)-FDP : tous les patients inclus dans la population FAS-FDP et sans déviation majeure au protocole. <p><u>Analyse des critères de jugement/analyses intermédiaires et finales</u> Les analyses d'efficacité ont été effectuées sur la population FAS-FDP, FAS-DTP et PPS-FDP.</p> <ul style="list-style-type: none"> - critère principal de jugement : évalué dans la population FAS-FDP, avec une analyse de confirmation faite dans la population PPS-FDP. - critère secondaire d'efficacité : résumé de manière descriptive par groupe de traitement et dans l'ensemble. Les tests de Wilcoxon ont été utilisés pour évaluer les changements au sein d'un groupe de traitement.

Résultats :

► Effectifs

Au total, 101 patients ont été randomisés dans l'étude, 50 dans le groupe carbonate de sévélamer (CS) et 51 dans le groupe placebo.

Le diagramme du devenir des patients après randomisation (flow chart) est présenté en figure 1 :



Parmi les 101 patients randomisés, 66 patients (65,3%) ont terminé l'étude : 31 patients (62,0%) qui provenaient du groupe carbonate de sévelamer de la période FDP et 35 patients (68,6%) qui provenaient du groupe placebo de la période FDP. Un total de 34 patients traités (33,7%) ont arrêté l'étude, 18 patients (36,0%) dans le groupe CS et 16 patients (31,4%) dans le groupe placebo. La principale raison de l'abandon dans les deux groupes a été une première greffe rénale (16 patients [15,8%] : 8 patients dans chaque groupe). Quatre patients (4,0%) ont abandonné en raison d'un événement indésirable (EI) : 3 patients (6,0%) sous CS (1 au cours de la période FDP et 2 au cours de la période DTP (les 2 étaient sous CS lors de la FDP) et 1 patient (2,0%) sous placebo.

Période comparative de l'étude

- La population FAS-FDP comprenait 97 patients (96,0%) : 48 patients (96,0%) traités par CS et 49 patients (96,1%) par placebo. Trois patients ont été exclus (1 patient traité par CS et 2 patients par placebo) en raison de l'absence de valeur initiale de la phosphorémie ou après la première dose du traitement à l'étude ou au plus tard à la visite 3 (semaine 2).
- La population PPS-FDP comprenait 47 patients (46,5%) : 24 patients (48,0%) sous CS et 23 patients (45,1%) sous placebo. Cinquante patients (49,5%) ont été exclus de la PPS-FDP : 24 patients (48%) sous CS et 26 patients (51%) sous placebo. Parmi les 50 patients exclus, 48 patients (24 sous CS et 24 sous placebo) l'ont été en raison d'une observance avec le traitement à l'étude inférieure à 70%.

Le nombre de patients analysés selon les populations d'analyse est décrit dans le tableau 1 :

Tableau 1 : nombre de patients analysés dans l'étude pédiatrique

	Placebo	carbonate de sevelamer	Total
Population randomisée, N (%)	51 (100)	50 (100)	101 (100)
Population Safety Set, N (%)	51 (100)	49 (98,0)	100 (99,0)
Phase comparative			
Population FAS-FDP, N (%)	49 (96,1)	48 (96,0)	97 (96,0)
Population PPS-FDP, N (%)	23 (45,1)	24 (48,0)	47 (46,5)
Phase non comparative			
Population FAS-DTP, N (%)	49 (92,0)	46 (92,0)	95 (94,1)

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques sont similaires entre les deux groupes. La majorité des patients (74%) ont été des adolescents de 13 à 18 ans (âge moyen de 14,1 ans), 26% ayant moins de 13 ans. La surface corporelle moyenne était de 1,52 m², avec 86% des patients ayant une surface corporelle ≥ 1,2 m² et 14% comprise entre 0,75 et 1,2 m². La phosphorémie à l'inclusion était de 7,22 mg/dL dans le groupe CS et de 7,15 mg/dL dans le groupe placebo. La moitié des patients avait un taux de phosphore < 7,0 mg/mL (26 dans le groupe CS et 24 dans le groupe placebo).

La majorité des patients inclus (77%) étaient sous dialyse :

- 35 patients (71,4%) dans le groupe CS : 22 sous hémodialyse et 13 sous dialyse péritonéale,
- 42 patients (82,4%) dans le groupe placebo : 32 sous hémodialyse et 10 sous dialyse péritonéale.

Concernant la prise d'un chélateur de phosphore par les patients au moment de l'inclusion :

- La majorité (81 patients ; 81,0%) étaient sous chélateurs de phosphate : 42 patients du groupe CS (85,7%) et 39 du groupe placebo (76,5%). Un patient pouvait recevoir plus d'un chélateur de phosphate.
- Une majorité (53 patients ; 65,4%) prenaient un chélateur à base de sevelamer [27 patients (64,3%) dans le groupe CS et 26 patients (66,7%) dans le groupe placebo]. Un chélateur à base de calcium a été pris par 36 patients (44,4%) dans l'ensemble : 20 patients (47,6%) dans le groupe SC et 16 patients (41,0%) dans le groupe placebo.

► Critères de jugement principal

Dans la population FAS-FDP (tous les patients traités ayant un taux initial de phosphorémie et au moins 1 mesure de la phosphorémie prise après la visite 3/semaine 2), le carbonate de sévelamer (CS) a davantage réduit la phosphorémie que le placebo, après 2 semaines de traitement : la variation moyenne du taux de phosphore sérique entre l'état de base et la semaine 2 a été de - 8,7 (± 16,49) mg/L dans le groupe CS et de + 0,4 (± 14,78) mg/L dans le groupe placebo, soit une différence en moyenne de - 9 (± 2,70) mg/L en comparaison au placebo (p = 0,001).

Résultats dans la population *per protocole* PPS-FDP :

- cette analyse confirmatoire est cohérente la précédente,
- avec une différence moyenne de - 11,5 (± 4,07) mg/L en faveur de CS en comparaison au placebo (p = 0,007).

Les analyses en sous-groupes (prévues au protocole) suggèrent que la réponse au traitement durant les 2 semaines n'a pas été affectée par la surface corporelle. En revanche, aucune réponse thérapeutique n'a été observée chez les patients ayant des valeurs de phosphorémie initiales < 70 mg/L, avec une variation moyenne de la phosphorémie par rapport à l'état de base de + 0,5 (± 10,97) mg/L dans la population FAS-FDP et de + 0,3 (± 12,50) mg/L dans la population PPS-FDP.

► Critère de jugement secondaire

Au cours de cette phase d'ajustement posologique, non comparative, la variation moyenne de la phosphorémie entre l'état de base et la visite 11/semaine 28 dans la population FAS-DTP a été de - 11,8 mg/L dans les deux groupes combinés (p < 0,0001) et pour les groupes pris individuellement (- 12,3 mg/L dans le groupe SC, p = 0,001 et - 11,3 mg/L dans le groupe placebo,

$p = 0,0001$) ; moins d'un tiers des patients (27%) avaient une valeur de phosphorémie correspondant à celle de leur âge en fin du traitement. Ce résultat est en faveur d'un maintien de l'effet sur la phosphorémie pendant 6 mois de traitement par CS.

Ce résultat est à interpréter en sachant que le protocole ne prévoyait de gestion du risque alpha et que les patients suivis ont tous reçus le CS (absence de groupe contrôle notamment par chélateur de phosphore). De plus, la dose de carbonate de sevelamer administrée a été plus élevée d'environ 50% au cours de la phase non comparative (DTP) par rapport à la phase comparative (FDP : au cours de la phase comparative, la dose journalière de CS a été de 4,41 g/j dans le groupe CS. A cours de la phase non comparative, les patients ayant déjà reçu le CS l'ont poursuivi à la dose de 7,09 g/j tandis que ceux précédemment sous placebo ont reçu en moyenne 6,54 g/j de CS.

08.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était spécifiquement prévue.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues de l'étude clinique

8.3.1.1 Période comparative de l'étude (FDP) d'une durée de 2 semaines

La fréquence des événements indésirables (EI) a été similaire entre les 2 groupes : il a été rapporté 34 EI chez 19 patients (38,8%) dans le groupe CS et 36 EI chez 20 patients (39,2%) sous placebo. Une majorité de ces EI a été jugé d'intensité légère (47/70 EI).

Deux EI liés à une hyperphosphorémie, un dans chaque groupe, ont conduit à l'arrêt du traitement. L'EI le plus fréquemment rapporté a été une hypertension artérielle (4,1%) dans le groupe CS et des vomissements (5,9%) sous placebo.

Il y a eu cinq EI graves (EIG) chez 4 patients dans le groupe CS (8,2%) versus 1 EIG chez 1 patient sous placebo (2,0%). Aucun n'a été considéré comme lié au traitement à l'étude.

Quatre EI chez deux patients (4,1%) ont été rapportés dans le groupe CS (hyperphosphatémie, douleurs abdominales, hyperémie oculaire et spasmes musculaires) versus trois effets indésirables chez 3 patients (5,9%) dans le groupe placebo.

8.3.1.2 Période de suivi non comparative de l'étude

A l'issue de la phase de suivi de 6 mois, 525 événements indésirables (EI) ont été rapportés chez 77 patients (77,0%) : 35 patients (71,4%) dans le groupe CS ont signalé 253 EI et 42 patients (82,4%) sous placebo ont signalé 272 EI.

Parmi les 77 patients du groupe CS : 20 patients (20,0%), 10 dans chaque groupe, ont eu 43 EI d'intensité sévère. La majorité des EI étaient d'intensité légère (313/525 EI). Trois EI ont conduit à l'arrêt du traitement (CS).

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été des troubles gastro-intestinaux (vomissements, douleurs abdominales, nausées). Les EI considérés comme dus au CS (effets indésirables) ont été de nature gastro-intestinale : constipation, vomissements, douleurs abdominales.

Un total de 79 événements indésirables graves (EIG) a été rapporté chez 31 patients. La majorité (19/79) ont été considérés comme liée à une infection virale/bactérienne. Les plus fréquents ont été des douleurs abdominales, un dysfonctionnement et/ou occlusion du cathéter de dialyse et une fièvre. Quatre de ces EIG (constipation, gastrite) ont été jugés comme probablement des effets indésirables du CS.

8.3.3 Données issues du RCP

Selon le RCP :

Dans la population pédiatrique, « en général, le profil de sécurité pour les enfants et adolescents (de 6 à 18 ans) est similaire au profil de sécurité de l'adulte. »

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 5\%$ des patients) appartenaient tous à la classe de système d'organes « Affections gastro-intestinales ». La plupart de ces effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée.

Les effets indésirables très fréquents ($\geq 1/10$) sont : nausées, vomissements, douleurs abdominales hautes, constipation. Les EI fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) sont : diarrhée, dyspepsie, flatulence, douleurs abdominales.

Les événements suivants ont une fréquence indéterminée : obstruction intestinale, iléus/subiléus, perforation intestinale, hémorragie gastro-intestinale, ulcération intestinale, nécrose gastro-intestinale, colite, masse intestinale et la présence de dépôt de cristaux dans l'intestin. »

Une mise en garde sur les troubles inflammatoires gastro-intestinaux est faite dans le RCP : « Occlusion intestinale et iléus/subiléus : dans de très rares cas, une occlusion intestinale et un iléus/subiléus ont été observés chez des patients sous chlorhydrate de sévelamer (gélules/comprimés), qui contient le même fragment moléculaire actif que le carbonate de sévelamer. La constipation peut être un symptôme précurseur. Les patients constipés doivent être attentivement suivis pendant le traitement par RENVELA. Le traitement doit être réévalué chez les patients en cas de survenue de constipation ou de symptômes gastro-intestinaux sévères. »

08.4 Résumé & discussion

Il s'agit d'une demande d'inscription de RENVELA 2,4 g, poudre pour suspension buvable en sachets (carbonate de sévelamer) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication « contrôle de l'hyperphosphorémie chez la population pédiatrique ($>$ à 6 ans et dont la surface corporelle (SC) est $>$ à $0,75\text{ m}^2$) atteint d'insuffisance rénale chronique. RENVELA doit être utilisé dans le cadre d'une approche thérapeutique multiple, pouvant inclure un supplément calcique, de la vitamine 1,25-dihydroxy D3 ou un analogue, pour prévenir le développement d'une ostéodystrophie rénale. »

L'efficacité et la sécurité du carbonate de sevelamer (REVELA) dans la population pédiatrique atteinte d'Insuffisance rénale chronique (IRC) et ayant une hyperphosphorémie ont été évaluées dans une seule étude (de phase 2) multicentrique comprenant une période comparative à dose fixe de 2 semaines, randomisée, versus placebo, suivie d'une période d'ajustement posologique de 6 mois en ouvert incluant les enfants dans un seul bras. Un total de 101 patients, âgés de 6 à 18 ans avec une surface corporelle comprise entre $0,8\text{ m}^2$ et $2,4\text{ m}^2$, ont été randomisés dans l'étude : 49 patients dans le groupe carbonate de sevelamer et 51 patients dans le groupe placebo. La majorité des enfants inclus étaient des adolescents (74%) traités par dialyse (71%). Sur les 101 patients inclus, 66 ont terminé l'étude.

► Efficacité (dont qualité de vie)

Dans la population ITTm, le carbonate de sevelamer (CS) a davantage réduit la phosphorémie que le placebo, après 2 semaines de traitement : la variation moyenne du taux de phosphore sérique entre l'état de base et la semaine 2 a été de $-8,7 (\pm 16,49)\text{ mg/L}$ dans le groupe carbonate de sévelamer et de $+0,4 (\pm 14,78)\text{ mg/L}$ dans le groupe placebo, soit une différence en moyenne de $-9 (\pm 2,70)\text{ mg/L}$ en comparaison au placebo ($p = 0,001$).

Les données de la période d'ajustement posologique sur 6 mois en ouvert suggèrent que la réponse thérapeutique est maintenue chez les patients pédiatriques ayant reçu le carbonate de sevelamer. A la fin de ce suivi (non comparatif) de 6 mois, 27% des patients avaient une phosphorémie considérée comme normale pour leur âge.

Des analyses secondaires considérées comme exploratoires suggèrent que la réponse thérapeutique durant la période à dose fixe de 2 semaines n'a pas été affectée par la surface corporelle, mais qu'aucune réponse thérapeutique n'a été observée chez les patients ayant un taux de phosphates inférieur à 70 mg/L.

► Tolérance

La majorité des événements indésirables liés ou pouvant être liés au carbonate de sevelamer ont été de nature gastro-intestinale : nausées, vomissements, constipations. La survenue d'occlusions intestinales, d'iléus, de perforations digestives doit faire l'objet d'une surveillance. Aucun nouveau risque ou signal n'a été identifié au cours de l'étude chez l'enfant par rapport au profil de tolérance connu chez l'adulte.

► Discussion

La portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- La durée de la phase comparative était limitée à 2 semaines et la durée de la période de suivi limitée à 6 mois, dans un contexte de maladie chronique, ne permettant pas de connaître l'efficacité et la tolérance à long terme,
- La Commission regrette l'absence de comparaison à un autre chélateur du phosphore notamment à base d'un sel de calcium, ce qui ne permet pas de connaître l'intérêt de le prescrire en 1^{ère} intention par rapport aux autres spécialités étant recommandés et dont l'efficacité est bien connue.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles chez l'enfant, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie de RENVELA n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, RENVELA (carbonate de sévelamer) n'apporte qu'une réponse partielle au besoin de santé médical partiellement couvert dans la population pédiatrique.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement de l'hyperphosphatémie au cours de la maladie rénale chronique (MRC) implique une association de plusieurs mesures : un contrôle diététique de l'apport en phosphore, la dialyse et le plus souvent un traitement par chélateur de phosphore.

De plus, chez les enfants, le contrôle de l'hyperphosphorémie est difficile, la restriction de l'absorption de phosphate par des moyens diététiques, 1^{ère} ligne de traitement, devant tenir compte de la nécessité d'une consommation adéquate de protéines et de calories pour soutenir la croissance du squelette. La dialyse ne compense généralement pas complètement l'absorption alimentaire du phosphore. C'est pourquoi le recours à un chélateur de phosphore est généralement nécessaire pour réduire l'absorption intestinale du phosphore alimentaire.

Dans la pratique, un sel de calcium est généralement prescrit en 1^{ère} intention (hors AMM) comme chez l'adulte et utilisé dans le cadre de préparations magistrales.

Place de RENVELA dans la stratégie thérapeutique :

Compte tenu :

- de la place actuelle des sels de calcium comme traitement chélateur de phosphore de 1^{ère} intention,
- de l'absence de données comparatives de RENVELA (carbonate de sévelamer) par rapport à ces sels de calcium dont l'efficacité et la tolérance sont bien connues au regard du recul d'utilisation,

la Commission estime que RENVELA (carbonate de sévelamer) est un chélateur de phosphore de 2^{ème} intention à utiliser préférentiellement en cas d'effet indésirable de type hypercalcémie suite à l'utilisation d'un chélateur à base de calcium en 1^{ère} intention.

Dans ce cas et conformément au RCP, il devra « être utilisé dans le cadre d'une approche thérapeutique multiple, pouvant inclure un supplément calcique, de la vitamine 1,25-dihydroxy D3 ou un analogue, pour prévenir le développement d'une ostéodystrophie rénale. »

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) doit être respecté. Le RCP précise que « la sécurité et l'efficacité de RENVELA chez les enfants âgés de moins de 6 ans ou dont la SC est inférieure à 0,75 m² n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible ».

Pour la population pédiatrique dont la surface corporelle est < 1,2 m², la suspension buvable doit être administrée, les comprimés ne sont pas appropriés n'ayant pas été étudiés dans cette population.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

► L'hyperphosphorémie, surtout par ses complications osseuses et cardiovasculaires, peut être une situation grave chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique sachant que son contrôle peut être plus difficile à obtenir que chez l'adulte.

L'insuffisance rénale chronique, en plus des complications cardiovasculaires, des troubles du métabolisme phosphocalcique, de l'anémie et de la susceptibilité accrue aux infections notamment, expose les enfants à un retard de croissance. Elle altère leur qualité de vie et a un retentissement social.

► Ce médicament entre dans le cadre d'un traitement préventif.

► Le rapport efficacité/effets indésirables du carbonate de sévélamer, chez l'enfant atteint d'insuffisance rénale chronique de plus de 6 ans et dont la surface corporelle est > à 0,75 m² est important.

► Aucun autre chélateur de phosphate n'est actuellement autorisé dans la population pédiatrique dans cette indication. Néanmoins, les chélateurs de phosphore en réduisant l'absorption intestinale du phosphore alimentaire sont utilisés pour le contrôle de l'hyperphosphorémie associée à l'insuffisance rénale chronique chez les enfants. Les spécialités disponibles en France, bien que n'ayant l'AMM que chez l'adulte, sont utilisées (hors AMM ou dans le cadre de préparation magistrale) dans la population pédiatrique.

► La Commission estime que RENVELA (carbonate de sévélamer) est un chélateur de phosphore de 2^{ème} intention à utiliser préférentiellement en cas d'effet indésirable de type hypercalcémie suite à l'utilisation d'un chélateur à base de calcium en 1^{ère} intention.

Il doit être utilisé dans le cadre d'une approche thérapeutique multiple, pouvant inclure un supplément calcique, de la vitamine 1,25-dihydroxy D3 ou un analogue, pour prévenir le développement d'une ostéodystrophie rénale.

Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité des complications de l'hyperphosphorémie chez l'enfant ayant une insuffisance rénale chronique et de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse seulement partielle au besoin identifié notamment en cas d'hypercalcémie sous chélateur de phosphore à base de calcium (données disponibles établissant seulement un effet à court terme sur la phosphorémie et entraînant une normalisation de celle-ci chez moins d'un tiers (27%) des enfants dans l'étude clinique disponible contre placebo),
- de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie et sur l'organisation des soins,

RENVELA (carbonate de sévelamer) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par RENVELA 2,4 g, poudre pour suspension buvable en sachets est important uniquement en 2ème intention dans l'indication « contrôle de l'hyperphosphorémie chez la population pédiatrique (enfants de plus de 6 ans dont la surface corporelle est supérieure à 0,75 m²) atteinte d'insuffisance rénale chronique ».

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement en 2ème intention dans l'indication « contrôle de l'hyperphosphorémie chez la population pédiatrique (enfants de plus de 6 ans dont la surface corporelle est supérieure à 0,75 m²) atteinte d'insuffisance rénale chronique » et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la supériorité du carbonate de sevelamer (RENVELA) démontrée sur la réduction de la phosphorémie à 2 semaines par rapport au placebo dans une étude randomisée en double aveugle chez des enfants, principalement adolescents, ayant une hyperphosphorémie liée à une insuffisance rénale chronique,
- de la pertinence clinique limitée du résultat sur ce critère de jugement principal, évalué à très court terme (2 semaines) dans cette maladie chronique,
- de l'intérêt limité des résultats exploratoires de la phase de suivi supplémentaire non comparative avec seulement 27% des enfants ayant une normalisation de la phosphorémie à 6 mois,
- de l'absence de démonstration d'un impact sur la qualité de vie des enfants,
- de l'absence de démonstration d'un impact sur la morbi-mortalité, la durée de l'étude ne permettant pas de l'évaluer,
- et de l'absence de donnée comparative versus un autre chélateur du phosphore notamment à base d'un sel de calcium (carbonate, acétate),

la commission de la Transparence considère que RENVELA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) en 2ème intention dans le contrôle de l'hyperphosphorémie chez la population pédiatrique (enfants de plus de 6 ans dont la surface corporelle est supérieure à 0,75 m²) atteinte d'insuffisance rénale chronique.

010.3 Population cible

La population cible correspond aux enfants de plus de 6 ans et aux adolescent dont la surface corporelle est supérieure à 0,75 m² atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC) ayant une hyperphosphorémie.

Deux situations peuvent être distinguées :

- enfants atteints d'IRC en pré-dialyse ayant une hyperphosphorémie

Il n'existe pas de données épidémiologiques permettant d'estimer le nombre d'enfants concernés.

Au début de la maladie rénale chronique, les taux sériques de phosphore sont à des niveaux proches de la normale chez les enfants. Cette population est difficilement quantifiable.

- enfants atteints d'IRC recevant un traitement de suppléance ayant une hyperphosphorémie¹¹

Leur nombre est approximé à l'aide des données du rapport 2015 du registre REIN, au 31 décembre 2015. Parmi les 883 jeunes de moins de 20 ans recevant un traitement de suppléance, 611 jeunes étaient âgés de 5 à 17 ans. Parmi ces 611 jeunes, l'hémodialyse était utilisée chez 102 patients et la dialyse péritonéale chez 17 patients.

Une hyperphosphatémie étant essentiellement observée chez les enfants sous dialyse¹², il peut être estimé que 120 enfants et adolescents âgés de 6 à 18 ans atteints d'IRC terminale recevant un traitement de suppléance ont une hyperphosphatémie.

La population cible de RENVELA (carbonate de sévélamer) serait de l'ordre de 120 enfants et adolescents (âgés entre 6 et 18 ans) en France.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

Le conditionnement sous forme de sachet à 2,4 g n'est pas adapté aux conditions de prescription dans cette indication et selon la posologie et la durée de traitement. En effet, le RCP précise que « si une dose de 0,4 g est à administrer, utiliser la présentation dédiée de 0,8 g poudre avec cuillère doseuse. » Cependant, sachant que le contenu du sachet, une fois dilué, doit être utilisé dans les 30 minutes et ne peut être conservé, cela aboutit à une perte considérable de produit.

Dans la pratique, chez l'enfant, le sévélamer est habituellement débuté à la dose de 800 mg deux à trois fois par jour, dose qui peut être augmentée jusqu'à 1 600 mg fois par jour. Cette présentation n'est donc pas adaptée pour le jeune enfant. Chez le jeune enfant, la présentation de RENVELA en sachet à 0,8 g, également disponible, est mieux adaptée.

¹¹ Agence de la Biomédecine. Réseau Epidémiologie Information Néphrologie. Registre français des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique. Rapports annuels 2015 et 2016 :

https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_rein_2015.pdf ;

<https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapportrein2016.pdf>.

¹² Klaus G, Watson A, Edefonti A, Fischbach M, Ronnholm K, Schaefer F, et al. Prevention and treatment of renal osteodystrophy in children on chronic renal failure: European guidelines. *Pediatr Nephrol* 2006;21:151-159.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen par la Commission : 8 janvier 2020 Date d'adoption : 22 janvier 2020 Date d'examen des observations du laboratoire : 4 mars 2020
Parties prenantes / expertise externe	Non
Présentation concernée	<u>RENVELA 2,4 g, poudre pour suspension buvable</u> B/90 sachets (CIP : 34009 396 707 9 9)
Demandeur	SANOFI-AVENTIS FRANCE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure européenne centralisée) : 10/06/2009 Rectificatif AMM du 26/06/2017 (extension d'indication en pédiatrie)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	V03AE02